

Secukinumabbal szerzett klinikai tapasztalataink krónikus plakkos psoriasisban szenvedő betegek terápiájában*

Our clinical experience with secukinumab treatment in patients suffering from chronic plaque type psoriasis

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2}, JANKA ESZTER¹, VÁNYAI BEATRIX¹,
SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék²

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömör szisztémás gyulladással járó, krónikus immun-mediált betegség. Hazánkban a konvencionális szisztémás kezeléseken átesett, közép- és súlyos formában szenvedő plakkos psoriasisos betegek terápiájában elérhető a biológiai terápia. A biológikumok a psoriasis pathomechanizmusának számos pontján képesek hatást kifejteni. Közöttük az interleukin (IL) 17 citokint gátlók az egyik legújabban kifejlesztett készítmények. Az Európai Gyógyszerhatóság törzskönyvezése után a hazai társadalombiztosításban egyedi finanszírozással 2016. óta elérhető a szelektív IL-17A gátló secukinumab a krónikus plakkos psoriasis menedzselésében. Jelen vizsgálatban a szerzők bemutatják a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikáján 2016. június–2017. március között indított secukinumab kezelésekként szerzett klinikai tapasztalataikat.

Kulcsszavak:
DLQI – IL-17 – PASI – psoriasis
– secukinumab

SUMMARY

Psoriasis is a chronic immune-mediated disease with systemic inflammation. Biological treatments are available in Hungary for patients suffering from moderate-to-severe chronic plaque psoriasis, who failed the conventional systemic treatments. Biologicals may target many crucial elements in the pathogenesis of the disease, and the interleukin (IL) 17 blockers have been one of the most recently developed in this group. After the approval of European Medicines Agency the National Health Insurance has made the selective IL-17A blocker, secukinumab, available for chronic plaque psoriasis patients in an individual financing formulation since 2016. In the present study the authors report the clinical experience gained with the use of secukinumab for psoriasis treatment between June 2016 and March 2017 at the Department of Dermatology, Clinical Centre, University of Debrecen.

Key words
DLQI – IL-17 – PASI – psoriasis
– secukinumab

A psoriasis vulgaris elsősorban bőrtünetekkel kísért, szisztémás gyulladással járó, krónikus, immun-mediált betegség. Prevalenciája a gazdaságilag fejlett országokban körülbelül 2% (1). Kialakulásában multifaktoriális, poligén öröklődést mutat, amelyben a környezeti faktorok is szerepet játszanak. A betegséget kiterjedése, súlyossága, életmódra kifejtett hatása szerint enyhe, és közép- és súlyos formákra oszthatjuk. A pikkelysömör kezelésében a lokális terápia mellett fényterápia, konvencionális szisztémás terápia és biológiai terápia, valamint ezek esetleges kombinációja alkalmazható (1). A választandó kezelési formát a klinikai

tünetek súlyossága (bőr, köröm, ízületi érintettség hiánya, vagy megléte), a korábbi kezelésekként szerzett terápiás tapasztalatok, és egyéb alapbetegségek jelenléte határozza meg.

A törzskönyvezett biológiai válaszmódosító szerek alkalmazása Magyarországon olyan krónikus plakkos psoriasisos betegek számára lehetséges, akik a betegség kiterjedt közép- és súlyos formájában szenvednek, és akiknél a konvencionális szisztémás kezelések és a fényterápia nem voltak elég hatékonyak, mellékhatással jártak, vagy a betegek nem tolerálták azt, esetleg használatuk kontraindikált volt (2). A biológiai terápiás szerek a betegség pathogenezisében sze-

Levelező szerző: Gáspár Krisztián dr.
e-mail: nurk7@freemail.hu

*Szponzorált közlemény

repet játzó kulcslépések kitüntetett elemeinek célzott gátlásával érik el hatásukat (2). A psoriasisos gyulladás kialakulásának folyamatában elengedhetetlen szerepet játszanak az aktivált effektor T helper (Th) 17 sejtek, és az általuk termelt interleukin (IL) 17 citokinek (1). Az IL-17 citokincsalád több tagját is azonosították (IL-17A – IL-17F), amelyek aminosav szerkezete egymással részleges homológiát mutat. Ezek közül az IL-17A, az IL-17F, és az IL-17AF heterodimer játsszák a legfontosabb szerepet a pikkelysömör pathogenezisében (1, 3). Az IL-17 citokint egyéb, a psoriasisos bőrben található gyulladásos sejtek (hízósejtek, makrofágok, neutrophilek) is termelik, ami magyarázhatja az IL-17 gátlását célzó kezelések kiváló hatékonyságát pikkelysömörben (1).

A secukinumab volt az első engedélyezett IL-17A gátló monoklonális antitest a plakkos psoriasis terápiás indikációjában. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK) Bőrgyógyászati Klinikáján klinikai gyógyszervizsgálatok formájában 2011 novembere óta kezelünk betegeket secukinumabbal. Az elmúlt 6 évben indított vizsgálatokban 18 plakkos psoriasisos beteg (valamint további 5 beteg egyéb indikációban) részesült secukinumab kezelésben. A betegek egy csoportja jelenleg is klinikai vizsgálatokban vesz részt, más csoportja már a társadalombiztosítás terhére kapja a gyógyszert, míg a betegek egy részében a vizsgálatok befejeződése után egyéb kezelések indultak. Az Európai Gyógyszerhatóság 2015-ben elsővonalbeli kezelésként (azaz megelőző szisztémás terápia nélkül is bárki számára alkalmazható kezelés, akinek szisztémás terápia javallt) törzskönyvezte a secukinumabot. 2016-tól kezdődően a gyógyszer a társadalombiztosítás egyedi finanszírozással igényelhető keretein belül azon hazai pikkelysömörös betegek számára vált elérhetővé, akik esetében a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres terápiák nem voltak hatásosak/tolerálhatóak vagy kontraindikáció állt fenn. A secukinumab adagolása az előírat szerint subcutan injekciók formájában történik, 300 mg dózisokban, az indukciós periódus (0., 1., 2., 3. hét) után a 4. adagolási héttől 4 hetenként alkalmazva azt (4). A szer biológiai hatása gyorsabban kialakul, mint a konvencionális szisztémás, vagy egyes biológiai szerek esetében, és hosszútávú alkalmazása is hatékony és biztonságos (1, 5). A gyógyszer használata a törzskönyve, valamint az európai ajánlások szerint psoriasisos arthritisben és spondylitis ankylopoeticában is javallt (6, 7).

Célkitűzések

Mivel a jelenlegi egyedi méltányossági alapon történő finanszírozásban olyan speciális betegcsoport kezelésére van lehetőség, ahol a betegek a klinikai vizsgálatoktól eltérően már részesültek több megelőző biológiai terápiában, valamint jellemzően a vizsgálatok bevonási/kizárási feltételeitől eltérően akár több társbetegséggel rendelkezhetnek, így kutatásunkban célul tűztük ki a Klinikánkon egyedi finanszírozással indított secukinumab kezelések retrospektív elemzését a szakirodalmi eredményekkel való összevetésben.

Adatok és módszerek

Az adatgyűjtés a DE KK Bőrgyógyászati Klinikán, a számítógépes adatbázisból történt. A 2016. június–2017. március közötti időszakokban a Psoriasis Szakrendelésen járó betegként jelentkezett és újonnan indított secukinumab kezelésben részesülő betegek minden bőrgyógyászati vonatkozású dokumentációját áttekintettük.

Az adott időperiódusban 7 súlyos, korábbi terápiákra elégtelenül reagáló psoriasisos betegnek indult secukinumab, így ezek adatait dolgoztuk fel. A felhasznált információk a betegek nemére, életkorára, betegségkezdet idejére, psoriasisos arthritis jelenlétére, a korábban alkalmazott gyógykezelésekre (külön jelölve az első biológiai terápia indításáig eltelt betegség éveket), valamint a secukinumab kezelés alatt tapasztalt objektív és szubjektív klinikai változók adatainak rögzítésére vonatkoztak. A psoriasis objektív súlyosságát és kiterjedését a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) alkalmazásával, míg a szubjektív betegségterhet a beteg által kitöltött bőrgyógyászati életminőségi index (Dermatology Life Quality Index – DLQI) kérdőívek értékelése által jellemeztük a secukinumab kezelés kezdetekor, valamint a terápia ideje alatt (4, 8, 12, 24 héttel az iniciáció után). Az információk kezelése anonim módon történt.

Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov tesztel vizsgáltuk. A vizsgált időpontokban a PASI és a DLQI szerinti összehasonlítást ANOVA teszt segítségével végeztük, amelyet Newman-Keuls post hoc tesztel egészítettünk ki. A szignifikancia szint $*p < 0,05$ volt.

Eredmények

Betegadatok

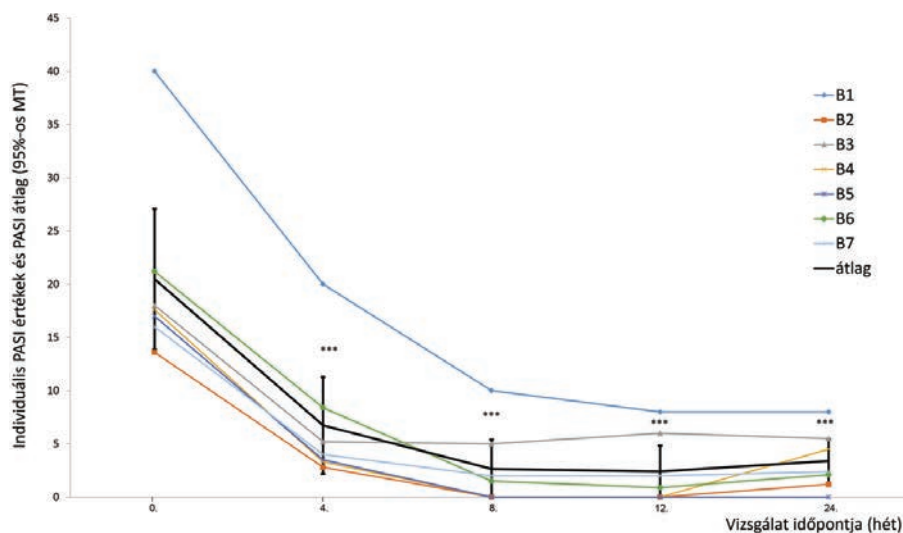
A kutatás során nyert részletes betegadatokat az 1. táblázat ismerteti. A vizsgált időperiódusban 7 betegünknek indult secukinumab kezelés (átlag életkor: $46,7 \pm 13,4$ év; 30–70 év; 5 férfi, 2 nő). A pácienseknél 6 esetben korai kezdetű (40 éves kor előtt induló) psoriasis volt az anamnézisben (átlagos betegségkezdet: $25,4 \pm 16,9$ év; 11–60 év). A betegek több mint felében (4/7 beteg) arthritis psoriatica is jelen volt.

Az alkalmazott hagyományos kezelések előfordulását értékelve az 1. táblázatban látható, hogy a fényterápia valamelyik formáját 5 betegnek alkalmaztuk (5/7), 6 betegnek legalább 2 konvencionális szisztémás kezelést, és 5 betegnek 3 konvencionális szisztémás kezelést alkalmaztunk. Egy beteg (B5) a methotrexát kivételével egyik hagyományos szisztémás, psoriasis vulgarisban indikált kezelésben sem részesült. A betegek terápiájára vonatkozó eredményeket részletesen a megbeszélésben tárgyaljuk. A továbbá táblázat jól szemlélteti, hogy az összes konvencionális szisztémás terápiát (acitretin, cyclosporin A, methotrexát) alkalmaztuk a többi betegnek, egy esetet kivéve (a B3 beteg nem kapott cyclosporin A kezelést). A methotrexát kezelésről elmondható, hogy a betegek többségében (4/7) a secukinumab indukciós terápia mellett nem hagytuk el a gyógyszert.

Beteg száma neme	Kor (év)	Psoriasis kezdet (életév)	Arthritis psoriatica jelenléte	Fény- terápia	acitretin	CyA	MTX	első biológikum elindításáig eltelt betegév	IFX	ETN	ADA	UST	Egyéb terápia	SEC indítása (év/hó)
B1 férfi	33	16	Igen	Volt	Volt	Volt	Van	13	Volt	Volt	Volt	Volt	Methyl- prednisolon (erythroderma)	2016/06
B2 férfi	45	11	Nem	Volt	Volt	Volt	Van	28	Nem volt	Nem volt	Volt	Volt	Tildrakizumab (klinikai vizsgálatban)	2016/07
B3 nő	70	60	Nem	Volt	Volt	Nem volt	Volt	8	Nem volt	Nem volt	Volt	Volt	Nem volt	2016/09
B4 férfi	46	20	Igen	Nem volt	Volt	Volt	Volt	16	Volt	Volt	Volt	Volt	Nem volt	2016/11
B5 nő	48	33	Igen	Nem volt	Nem volt	Nem volt	Van	6	Volt	Volt	Volt	Volt	Golimumab (reumatológián)	2016/12
B6 férfi	30	14	Nem	Volt	Volt	Volt	Van	9	Volt	Nem volt	Volt	Volt	Nem volt	2016/12
B7 férfi	55	24	Igen	Volt	Volt	Volt	Volt	22	Nem volt	Volt	Volt	Volt	Brodalumab (klinikai vizsgálatban)	2017/03

1. táblázat

A betegek (B1-B7) vizsgált paramétereinek (nem, életkor, betegségkezdete ideje, psoriasis arthritissal jelenléte, korábban alkalmazott gyógykezelések, első biológiai szer indításáig eltelt betegévek, secukinumab terápia kezdete) alakulása a DE KK Bőrgyógyászati Klinikán 2016. június és 2017. március között secukinumab kezeléssel indított psoriasis populációban. Rövidítések: CyA – cyclosporin A; MTX – methotrexát; IFX – infliximab; ETN – etanercept; ADA – adalimumab; UST – ustekinumab; SEC –secukinumab



1. ábra

A secukinumabbal kezelt betegek egyéni PASI értékeinek változása (színes vonalak), és a PASI átlagának (95%-os megbízhatósági tartománnyal megadva és vastag fekete vonallal jelölve) alakulása a kiindulási időponttól (0. hét) a 4., 8., 12., és 24. héten mérve (***) $p < 0,001$).

Rövidítés: PASI – psoriasis area and severity index (magyarázat a szövegben)

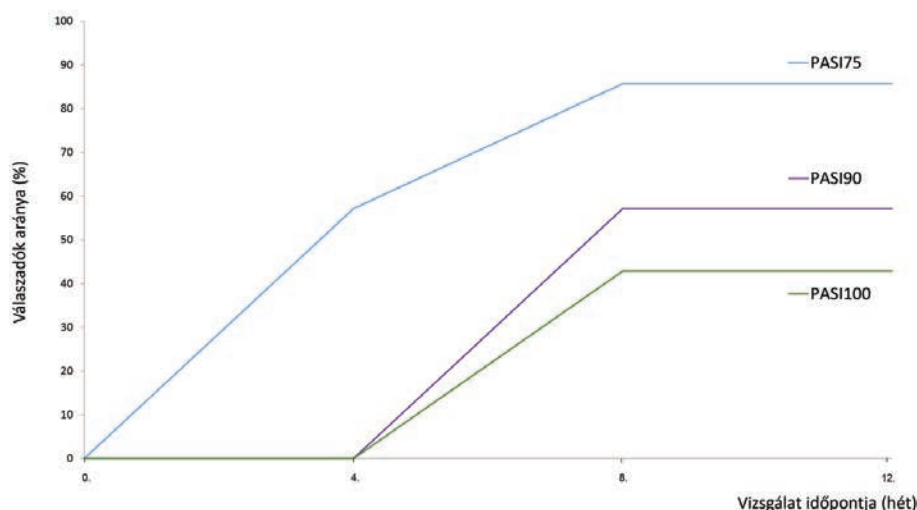
A biológiai válaszmódosító szerek használatát tanulmányozva, az 1. táblázat adataiból kiszámítható, hogy az első biológiai terápia beállításáig betegségben eltöltött átlagos életév $14,6 \pm 8$ év (6-28 év) volt. Három beteg (B1, B4, B5) min-

den plakos psoriasisban törzskönyvezett anti-tumornekrózis faktor (TNF)-alfa és anti-p40 (anti-IL12/23) biológiai terápiában részesült. Megfigyelhető, hogy minden beteg kapott a betegség során adalimumab és ustekinumab kezelést. Az egyéb szisztémás terápiák közül két beteg klinikai vizsgálat keretében részesült biológiai kezelésben (B2 tildrakizumab, B7 brodalumab), egy beteg a kizárólag arthritis psoriaticában törzskönyvezett golimumabot is kapta, míg egy beteg erythroderma miatt rövid ideig szisztémás metilprednisolon kezelésben is részesült.

Secukinumab kezelések hatása a betegség súlyosságára és az életminőségre

A psoriasis súlyosságát a kiterjedés értékelése mellett a PASI

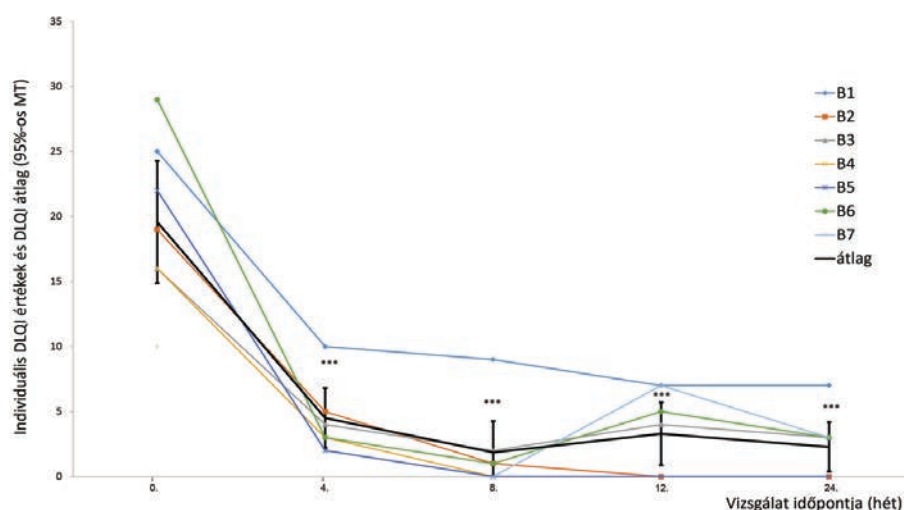
és a DLQI által határozhatjuk meg. Mivel eltérő időpillanatban indítottuk a secukinumab kezeléseket, így jelenleg minden beteg kórtörténetét figyelembe véve csak a 24. kezelési hé-
tig állnak rendelkezésünkre az eredmények.



2. ábra

A secukinumabbal kezelt betegek 75%-os, 90%-os és 100%-os PASI javulást mutató válaszadóinak aránya (PASI75, PASI90, PASI100) a kiindulási időponttól (0. hét) a 4., 8., és 12. héten mérve.

Rövidítés: PASI – psoriasis area and severity index (magyarázat a szövegben)



3. ábra

A secukinumabbal kezelt betegek egyéni DLQI értékeinek változása (színes vonalak), és a PASI átlagának (95%-os megbízhatósági tartománnyal megadva és vastag fekete vonallal jelölve) alakulása a kiindulási időponttól (0. hét) a 4., 8., 12., és 24. héten mérve (***) $p < 0,001$.

Rövidítés: DLQI – dermatology life quality index (magyarázat a szövegben)

A PASI egyénre lebontott változásait a kezelés megkezdésétől (0. hét) számítva a 4., 8., 12., 24. terápiás héten értékeltük (1. ábra). Minden beteg esetén megfigyelhető a PASI érték jelentős csökkenése. A betegek átlag PASI értéke már a 4. kezelési hétre szignifikánsan csökkent (0. héten $20,49 \pm 8,9$; 4. héten $6,74 \pm 6,14$; *** $p < 0,001$), mely szignifikáns javulás minden vizsgált időpontban megfigyelhető a kiindulási értékhez képest (1. ábra).

Bár a secukinumab a hatásának csúcsát a 16. hétre éri el, mi a törzskönyvezési vizsgálatokban elsődleges végponti értékelésekben általában kijelölt 12. heti időpontban vizsgáltuk a betegek PASI értékeinek kiinduláshoz viszonyított

75%-os, 90%-os, és 100%-os javulását (2. ábra). Ebben megfigyelhető, hogy a betegek 85,7%-a ért el PASI75 javulást, míg PASI90 és PASI100 a betegek 57,1%-ban, illetve 42,8%-ban volt mérhető.

A DLQI változásait elemezve a PASI értékekhez nagyon hasonló lefutású, jelentősen javuló pontértékeket kaptunk a vizsgált betegekben (3. ábra). A betegek átlag DLQI értéke már a 4. kezelési hétre szignifikánsan csökkent (0. héten $19,57 \pm 6,35$; 4. héten $4,5 \pm 2,88$; *** $p < 0,001$), mely szignifikáns javulás minden vizsgált időpontban megfigyelhető volt a kiindulási, 0. heti átlag DLQI értékhez viszonyítva (3. ábra).

Megbeszélés

A psoriasis szisztémás gyulladással járó immun-mediált betegség. A kórkép hátterének részletesebb megismerésében az elmúlt évtizedek alap kutatásai segítettek, melyek által érthetőbbé vált az immunológiai folyamatok szerepe is. Az új eredmények hozadéka a betegség új terápiás megközelítése, és a krónikus, több szervet érintő, gyakran komorbiditásokkal kísért kórkép összetett menedzselésének szemlélete. Az új ismeretek innovatív terápiás alkalmazások kifejlesztésére serkentették a gyártókat, és a szemléletváltás következménye lett a biológiai szerek megjelenése a piacon. A biológikumokkal végzett vizsgálatok hatására új és folyamatosan megújuló terápiás protokollok is készültek (4, 8).

A már hosszú évek óta piaci szereplőként krónikus plakos psoriasis kezelésében alkalmazott anti-TNF-alfa és IL-12/IL-23 gátló biológiai terápiás szerek mellett az európai törzskönyvezés után 2016-tól hazánkban is elérhetővé vált az első szelektív IL-17A gátló gyógyszer, a secukinumab. A gyógyszer társadalombiztosítási támogatással, egyedi méltányosság szerint rendelhető a betegeknek.

Bár psoriasis centrumunk is részt vett több, a secukinumab hatékonyságát és biztonságosságát vizsgáló nemzetközi klinikai kutatásban, melyekkel számos hasznos tapasztalatot szereztünk, mégis új kihívást jelentett számunkra a nehezen kezelhető psoriasisos beteganyagunkban (nem a kli-

nikai vizsgálatokban résztvevő „szűrt” populációban) is „próbára tenni” a szert.

Jelen vizsgálatunk elsődleges célja volt a secukinumab kezelésekre adott klinikai válasz és biztonságosság értékelése krónikus plakkos psoriasisban szenvedő betegeinkben. Másodlagos célunk volt a fent említett két betegpopulációk közötti különbségek és hasonlóságok feltárása a klinikai válasz kiértékelése során a szakirodalomban található eredményekkel való összevetésben.

A klinikánkon 7 betegnek indítottunk secukinumabot a 2016. június és 2017. március közötti periódusban. Pácienseink anamnézisében minden esetben, még a secukinumab indításakor is középsúlyos-súlyos psoriasis szerepelt, bár mindannyian aktuálisan valamilyen biológiai terápiában részesültek és kifejezett bőrtünetekkel jelentkeztek rendelésükön. A secukinumab indításakor a betegek PASI-jának átlaga 20 feletti volt (1. ábra) az alkalmazott biológiai terápia ellenére. A klinikai vizsgálatokkal ellentétben, ahol a beválasztási és kizárási kritériumok szigorúan szabályozzák a korábbi biológiai kezelések meglétének lehetőségeit, illetve a különböző hatóanyagú biológikumok „kimosási” periódusait, a valóságban betegeink kivétel nélkül egy számukra terápiás alkalmazásban lévő biológiai kezelés mellett mutatták a gyógyszer hatékonyságának elvesztését és a súlyos klinikai tünetek megjelenését. A plakkos psoriasis hazánkban is követett kezelési irányelvei szerint, a PASI-javulás (együtt értékelve a DLQI-val) mértékétől függően folytatható, vagy módosítható a biológiai kezelés (9). Ha egy vizsgálati céldőpontra a tervezett és várt javulás nem válik elérhetővé, akkor i) a biológiai szer dózisa növelhető, vagy ii) az alkalmazás frekvenciája sűrítendő, vagy iii) helyi/szisztémás szerrel egészíthető ki a megkezdett terápia, vagy iv) a biológiai szert le kell váltani egy másik elérhető gyógyszerre/biológikumra („switch”) (9). Napjainkban, hazánkban az első két lehetőség az egészségbiztosítás által nem támogatott és nem megvalósítható, így a gyakorlatban a kiegészítő terápiák keresése, illetve a biológikum lecserélése jöhet csak szóba. Mivel tudjuk, hogy a terápiás arzenál sokszor véges, így törekszünk az adott biológiai kezelés lehetősége szerinti minél tovább való alkalmazására. Például a biológiai szeren való maradáshoz segítheti a kiegészítő methotrexát kezelés is (ha egy biológiai szer másodlagos hatásvesztését tapasztaljuk, és feltételezhető, hogy ezt gyógyszerellenes antitestek kialakulása okozza, a jelenség lassítható/késleltethető hozzáadott methotrexát kezeléssel) (9). Mivel a vizsgált populációban súlyos betegek voltak és már folyamatos methotrexát kezelésben részesültek, ezért a secukinumabra történő switch idején és az azt követő indukciós szakaszban a betegeink egy részénél nem hagytuk el a methotrexát kezelést, de később egy beteg kivételével leállíthattuk azt (1. táblázat).

A secukinumab hatékonyságát vizsgálva megfigyelhető volt, hogy a több száz betegre tervezett klinikai vizsgálatok eredményeihez hasonlóan (10), a mi kisméretű, de nehezen kezelhető secukinumab-populációnkban is gyorsan kialakuló, nagymértékű javulást értünk el a betegeknél, melyet mind a PASI javulása (1. ábra), mind a DLQI csökkenése (3. ábra) jól demonstrált. Sőt a nemzetközi eredményekkel (10) pár-

huzamba állíthatóan alakult a PASI75, PASI90, PASI100 válaszadást mutató betegek aránya is a 12. hétre, azaz betegeink 85,7; 57,1 és 42,8 százalékában tapasztaltuk a változások fentnevezett mértékeit, annak ellenére, hogy ennek a betegpopulációnak a tagjai legalább 2 vagy több hatástalanná vált biológiai terápiás kezelésben vannak túl (2. ábra). Ez az eredmény különösen figyelemreméltó, hisz a korábbi gyakorlat szerinti még az azonos hatásmechanizmusú készítmények között történő váltás során (anti-TNF terápiák közötti switch) is az újonnan alkalmazott szer 10-20%-os hatás-csökkenését figyeltek meg az első és második, illetve a további anti-TNF kezelésben a naiv, biológiai terápiában még nem részesült betegek esetén bevezetett biológikumok hatásához képest.

Az alkalmazott hagyományos kezeléseket vizsgálva látható (1. táblázat), hogy két, kifejezett arthritis-szel társuló esetben (B4, B5) a betegek nem kaptak fénykezelést. Sőt, mivel a B5 beteg kezdeti kezelése reumatológiai osztályon történt, ő csak methotrexát kezelésben részesült az első biológiai terápia bevezetése előtt, hisz a beteg vezető tünetei az ízületi panaszok voltak, és az egyéb szisztémás konvencionális anti-psoriasis szerek artritiszre gyakorolt hatása csekély. Az összes többi konvencionális terápia minden betegnél alkalmazásra került a kórelőzmény szerint (kivételem B3 betegnél nehezen kontrollálható hypertonia miatt cyclosporin A kontraindikált volt) (1. táblázat). Míg egészen a közelmúltig (a kétezres évek első évtizedének második feléig) ezek a kezelések voltak az egyetlen elérhető lehetőségek a középsúlyos-súlyos psoriasisos betegeink számára, addig a biológiai terápiák bevezetésével, gyökeresen megváltozott a betegség kezelési algoritmus, és a betegellátásban a biológikumok alkalmazási gyakorisága szignifikánsan nőtt a hazai klinikai biológiai centrumokban is (11).

Bár betegeink a vizsgálat időpontjában is még csak középkorúak voltak (kivételem B3), mégis hosszú betegség-fennállási idővel rendelkeztek, mivel fiatal korban alakult ki psoriasisuk (1. táblázat). Egy kivételtől eltekintve (B3) minden betegünk esetében a pikkelysömör jóval a hazánkban először bevezetésre kerülő első biológiai szer megjelenése előtt jelentkezett, így relatíve hosszú ideig részesültek a betegek a hagyományos terápiákban, és átlagosan majdnem 15 év után váltak csak elérhetővé számukra az első biológikumok. Az, hogy betegeink nem „egyszerű esetek” voltak az a tény is alátámasztja, hogy egy beteg kivételével (B3) mindannyian 3-4, de egy esetben (B5) 5 biológiai kezelést is kipróbáltak, hosszabb-rövidebb ideig tartó sikerrel, mire eljuthattak a secukinumab kezeléshez. A gyakran elkeseredett, sok terápiás kudarcot átélő betegek esetén a kezelési stratégia a „minden lehetőséget megragadni” elv abban is követhető, hogy 3 beteg krónikus plakkos psoriasisban nem törzskönyvezett biológiai szert is kipróbált (egy esetben golimumab arthritiszben, 2 esetben klinikai vizsgálat során alkalmazott szerek). Az igazsághoz tartozik, hogy mindkét klinikai vizsgálatban résztvevő beteg (B2, B7) jól reagált, és tünetmentessé vált a biztonságosan alkalmazott klinikai vizsgálati szerre (tildrakizumab, illetve brodalumab), de a vizsgálatok tervezett leállítása és befejezése miatt nem részesülhettek további kezelésekből, majd idővel újra fellángoltak

tüneteik, és új terápiás lehetőségeket kellett találnunk a számukra.

A secukinumab alkalmazása során a vizsgált időperiódusban (24 hét alatt) betegeinkkel nem történtek sem a gyógyszer miatt kialakult, sem attól független adverz események, azaz teljes biztonságosság mellett használtuk a szert.

Összefoglalva, a psoriasis hátterének megismerésében végzett intenzív patogenetikai alapú kutatások eredményeként ki-fejlesztett biológiai szerek megtalálták helyüket a terápiás palettán, sőt az újabb, még célzottabb támadáspontú originális innovatív készítmények érkezésével további lehetőségeket nyújtanak a komoly kihívással járó, gyakran terápia-refrakter középsúlyos-súlyos esetekben. Klinikánkon jó eredménnyel és biztonságosan alkalmaztuk az egyik újonnan törzskönyvezett IL-17A gátló szert, a secukinumabot. Eseteinkben évtizedek óta középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő, számos konvencionális szisztémás szer és fototerápia, valamint a korábban elérhető biológiai szerek kudarca után váltottunk a secukinumabra. Bár rövid vizsgálati periódus állt csak rendelkezésre, ezalatt az idő alatt a gyógyszer mellékhatások nélkül, gyorsan, és hatékonyan fejtette ki hatását a betegekben, szignifikánsan csökkentve a PASI és a DLQI értékeket, és a 12. hétre a betegek több, mint 85%-a elérte a PASI75 választ és a betegek csaknem 60%-a a PASI90 választ.

A jelenleg egyedi engedélyeztetéssel hozzáférhető secukinumab a klinikai gyógyszervizsgálatok betegpopulációiban elért terápiás sikerei után a nehezen kezelhető, esetünkben is számos kihívással (pl. konvencionális és biológiai terápiás szerek kudarcai; arthritis psoriatica és egyéb ko-morbiditások jelenléte stb.) jelentkező pikkelysömörös betegek közt is jól vizsgázott rövidtávon. További vizsgálatainkban tervezzük a hosszútávú eredmények feldolgozását, valamint a betegszámot új betegekkel növelve még pontosabb képet nyerhetünk a gyógyszer hatékonyságáról és biztonságosságáról.

A szakmai cikk megjelenését a Novartis Hungária Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma a szerző(k) eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A vizsgálat elvégzéséhez az OTKA K108421, a GINOP-2.3.2-15-2016-00050 és az EFOP-3.6.1-16-2016-00022 projektek nyújtottak se-

gítséget. Utóbbiak az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósultak meg.

A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

1. Boehncke W-H., Schön M. P.: Psoriasis. *Lancet* (2015) 386, 983-94.
2. Gáspár K.: A psoriasis biológiai terápiája. *Háziorv Továbbképző Szemle* (2011) 16, 470-3.
3. Ivanov S., Linden A.: Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends in Pharmacol Sci* (2009) 30, 95-103.
4. Nast A., Spuls P. I., van der Kraaij G. és mtsai.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update apremilast and secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2017) Sep 11. doi: 10.1111/jdv.14454. [Epub ahead of print].
5. Bissonnette R., Luger T., Thaci D. és mtsai.: Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study. *Br J Dermatol* (2017) Jun 5. doi: 10.1111/bjd.15706. [Epub ahead of print].
6. van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. és mtsai.: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* (2017) 76, 978-91.
7. Gossec L., Smolen J. S., Ramiro S. és mtsai.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* (2016) 75, 499-510.
8. Nast A., Gisondi P., Ormerod A. D. és mtsai.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update 2015 – short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29, 2277-94.
9. Nast A., Boehncke W-H., Mrowietz U. és mtsai.: S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG* (2012) 10 Suppl 2, S1-95.
10. Armstrong A. W., Papp K., Kircik L.: Secukinumab – Review of clinical evidence from the pivotal studies ERASURE, FIXTURE, and CLEAR. *J Clin Aesth Dermatol* (2016) 9, S7-S12.
11. Gáspár K., Nagy M., Herédi E. és mtsai.: A psoriasisos betegek kezelésében megfigyelhető változások az elmúlt évtizedben a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinikáján és a járóbeteg szakrendeléseken. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2013) 89, 99-104.

Lezárás dátuma: 2017. 11. 08.
HU1711731122.

Érkezett: 2017. 11. 08.
Közlésre elfogadva: 2017. 11. 10.